

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
1. Juli 2004 (01.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/054551 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/70**,  
31/465

(74) Anwalt: **FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389  
Wesseling (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/013536

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, IL,  
IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, US, ZA.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
2. Dezember 2003 (02.12.2003)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,  
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,  
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AU, BR, CA, CN, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, ZA, europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(30) Angaben zur Priorität:  
102 56 775.1 5. Dezember 2002 (05.12.2002) DE

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG** [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **VON FALKENHAUSEN, Christian** [DE/DE]; Merler Ring 7, 53340 Meckenheim (DE). **KRUMME, Markus** [DE/DE]; Feldkircher Strasse 46, 56567 Neuwied (DE). **SEIBERTZ, Frank** [DE/DE]; Arienhellerstrasse 64, 56548 Rheinbrohl (DE).

(54) Title: FILM-TYPE PREPARATIONS FOR TRANSMUCOSAL ADMINISTRATION OF NICOTINE AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: FILMFÖRMIGE ZUBEREITUNGEN ZUR TRANSMUCOSALEN VERABREICHUNG VON NICOTIN, SOWIE VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG

(57) Abstract: A method for the production of a film-type preparation for transmucosal administration of nicotine, characterized in that said method comprises a step in which free-base nicotine is converted into a corresponding salt by adding at least one acid, and/or said method comprises a step in which nicotine is added in a salt form. The nicotine salt (s) is/are selected from the following group: fruit acid salts, particularly salts of citric acid, tartaric acid, malic acid, succinic acid, fulvic acid, salts of acetic acid, lactic acid, ascorbic acid, adipic acid and phosphoric acid.

(57) Zusammenfassung: Ein Verfahren zur Herstellung einer filmförmigen Zubereitung zur transmucosalen Verabreichung von Nicotin ist dadurch gekennzeichnet, dass es einen Schritt aufweist, bei welchem die freie Base Nicotin durch Zusatz mindestens einer Säure in das entsprechende Salz überführt wird, und/oder dass es einen Schritt aufweist, bei dem Nicotin in Salzform hinzugefügt wird, wobei das/die Nicotinsalz(e) aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist/sind: fruchtsaure Salze, insbesondere Salze der Citronensäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure; Salze der Essigsäure, Milchsäure, Ascorbinsäure, Adipinsäure und Phosphorsäure.



**WO 2004/054551 A1**

Filmförmige Zubereitungen zur transmucosalen Verabreichung von Nicotin, sowie Verfahren zu deren Herstellung.

5 Die vorliegende Erfindung betrifft filmförmige Zubereitungen zur transmucosalen Verabreichung von Nicotin. Diese Zubereitungen eignen sich insbesondere zur Verwendung bei der Raucher-Entwöhnung oder Nicotinsubstitution. Die Erfindung umfaßt ferner Verfahren, mit welchen derartige Zubereitungen  
10 auf vorteilhafte Weise hergestellt werden können.

Die medikamentöse Verabreichung von Nicotin wird seit mehreren Jahren mit Erfolg zur Raucher-Entwöhnung bzw. zur Behandlung der Nicotinabhängigkeit eingesetzt. Für die Verabreichung von Nicotin werden vor allem Nicotinpflaster, Nicotin-Kaugummi, Sublingualtabletten oder Nicotinsprays verwendet. Die transbuccale Verabreichung ist unter galenischen Gesichtspunkten besonders vorteilhaft, weil durch die Aufnahme über die Mundschleimhaut ein rascher Wirkungseintritt  
15 und eine optimale Wirkstoffausnutzung ermöglicht wird. U.S. 6 183 775 B1 beschreibt Pastillen oder Lutschtabletten für die buccale Verabreichung von Arzneistoffen, beispielsweise von Nicotin in Form von Nicotintartrat.

25 Grundsätzlich sind zur Verabreichung von Nicotin nur solche Darreichungsformen geeignet, die eine ausreichende Stabilität aufweisen und die geeignet sind, den Wirkstoff in kontrollierter Weise abzugeben. Besondere Probleme ergeben sich dabei aus der Tatsache, daß Nicotin eine sehr flüchtige Substanz ist.  
30

Eine neuartige Darreichungsform für die buccale bzw. transmucosale Verabreichung stellen wirkstoffhaltige filmförmige Systeme dar. Diese können als adhäsive Filme ausgebildet  
35 sein, die in wässrigen oder physiologischen Medien (z. B. Speichel) während der Applikationsdauer entweder vollständig zerfallen oder nicht oder nur teilweise zerfallen. Die Wirk-

stofffreisetzung erfolgt überwiegend durch Diffusion, gegebenenfalls unterstützt durch den Zerfall des Films.

Nach der oralen Verabreichung einer solchen filmförmigen Arzneiform wird der Wirkstoff im Mundraum freigesetzt und nachfolgend über die Mundschleimhaut resorbiert. Allerdings besteht dabei die Möglichkeit, daß ein Teil des freigesetzten Wirkstoffs verschluckt wird, wodurch die für die trans-mucosale bzw. transbuccale Resorption zur Verfügung stehende Dosis reduziert ist. Um diesen Nachteil zu vermeiden und um einen möglichst schnellen Einsatz der gewünschten Wirkung zu erzielen, ist eine rasche transmucosale Aufnahme des Wirkstoffs erforderlich.

U.S. 4 855 142 beschreibt ein mucoadhäsives Pflaster, das aus einer filmförmigen, wasserunlöslichen Deckschicht und einer mucoadhäsiven, wasserunlöslichen Schicht, die optional wirkstoffhaltig ist. Als Wirkstoff wird u. a. Nicotin in Betracht gezogen.

Ferner ist aus U.S. 6 319 510 B1 eine Darreichungsform bekannt, die auf das Zahnfleisch appliziert wird. Diese Darreichungsform weist einen komplizierten, mehrschichtigen Aufbau auf, der mindestens drei Schichten umfaßt. Der Wirkstoff befindet sich in der mittleren Schicht, die als Reservoirschicht dient. Die Reservoirschicht ist auf der einen Seite mit einer mucoadhäsiven, undurchlässigen Schicht und auf der anderen Seite mit einer semipermeablen Membran ausgestattet. Die Wirkstoffabgabe erfolgt in der Weise, daß Wasser bzw. Speichel über die Membran in die Reservoirschicht gelangt, wodurch der Wirkstoff gelöst wird und über die Membran nach außen diffundiert.

U.S. 6 284 264 B1 beschreibt ein Verfahren zur Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle unter Verwendung eines wirkstoffhaltigen wasserlöslichen mucoadhäsiven Films. Als Wirkstoff wird u. a. Nicotinsalicylat vorgeschlagen.

Flächenförmige, in wässriger Umgebung zerfallende Darreichungsformen, insbesondere orale Darreichungsformen, die eine rasche Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle oder in anderen Körperöffnungen bzw. Körperhöhlungen ermöglichen, sind bereits bekannt und werden vielfach als "wafer" bezeichnet. Aufgrund ihrer geringen Schichtdicke und Zerfallsfähigkeit oder Auflösbarkeit eignen sich diese filmförmigen, flachen Darreichungsformen insbesondere zur raschen Freisetzung von Medikamenten und anderen Wirkstoffen im Mundraum.

Nicotin enthaltende Arzneimittel, z. B. filmförmige Zubereitungen, sind grundsätzlich schwierig zu produzieren, da Nicotin sehr flüchtig und zudem toxisch ist. Bei der Verarbeitung von Nicotin tritt insbesondere das Problem auf, daß beim Abdampfen der bei der Herstellung verwendeten Lösungsmittel ein erheblicher Anteil des leichtflüchtigen Nicotins verdampfen kann, wobei dies wegen der Flüchtigkeit und Giftigkeit des Nicotins äußerst unerwünscht ist. Insbesondere der Trocknungsvorgang stellt ein Gefahrenpotential dar. Hinzu kommt, daß Nicotin meist im Überschuß eingesetzt werden muß, um Arzneimittel mit einer ausreichenden Nicotin-Dosis zu erhalten.

Aufgrund dieser Eigenschaften des Nicotins werden zusätzliche Maßnahmen bei der Herstellung erforderlich, um Umweltbelastungen und eine Gesundheitsgefährdung des Personals zu vermeiden.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, pharmazeutische Zubereitungen aufzuzeigen, welche die Abgabe von Nicotin an Schleimhäute, insbesondere an die Mundschleimhaut, ermöglichen, und welche durch ein Verfahren hergestellt werden können, das die vorgenannten Nachteile vermeidet. Des weiteren soll eine verbesserte Steuerung des zeitlichen Verlaufs der Wirkstofffreisetzung ermöglicht werden.

Ferner bestand die Aufgabe darin, Herstellungsverfahren für die genannten nicotinhaltigen Zubereitungen aufzuzeigen, durch welche die durch die Flüchtigkeit des Nicotins bedingten Probleme vermieden werden können.

5 Diese Aufgaben werden gelöst durch das Herstellungsverfahren gemäß Anspruch 1 und die in den abhängigen Ansprüchen beschriebenen Ausführungsformen, sowie durch filmförmige Zubereitungen nach den Ansprüchen 11, 12 und 13 und den nachfolgenden Unteransprüchen.

10 Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung nicotinhaltiger filmförmiger Zubereitungen sind durch mindestens einen Verfahrensschritt gekennzeichnet, in dem die Nicotin-Base durch Reaktion mit einer Säure in ein Salz überführt wird, und/oder durch einen Schritt, in dem Nicotin in Salzform hinzugefügt wird. Im letztgenannten Fall handelt es sich um Nicotinsalz(e) aus der folgenden Gruppe: fruchtsaure Salze, insbesondere Salze der Citronensäure, Weinsäure, Äpfelsäure, 15 Bernsteinsäure, Fumarsäure; sowie Salze der Essigsäure, Milchsäure, Ascorbinsäure, Adipinsäure und Phosphorsäure. Besonders bevorzugt werden die fruchtsauren Salze des Nicotins eingesetzt, wie z. B. Nicotin-Tartrat, -citrat, -malat, -fumarat.

25 Vorzugsweise wird das Herstellungsverfahren in der Weise durchgeführt, daß die gesamte Menge des dabei eingesetzten Nicotins in ein Nicotinsalz überführt wird, bzw. daß Nicotin ausschließlich in Form eines Nicotinsalzes, wie angegeben, verwendet und eingearbeitet wird.

30 Durch diese Maßnahmen wird sichergestellt, daß bei der Herstellung keine oder nur minimale Wirkstoffverluste auftreten und die durch die Flüchtigkeit des Nicotins bedingten Nachteile vermieden werden.

35 Die Herstellung der erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen erfolgt im allgemeinen in der Weise, daß zunächst ei-

ne Beschichtungsmasse hergestellt und diese auf einer inerten Unterlage zu einem feuchten Film ausgestrichen wird. Dieser wird nachfolgend getrocknet und nach Bedarf in Dosis-einheiten gewünschter Flächengröße zerteilt. Bevorzugt wird  
5 der getrocknete Film in Flächenabschnitte zerteilt, deren Größe weniger als  $10 \text{ cm}^2$ , vorzugsweise weniger als  $8 \text{ cm}^2$ , besonders bevorzugt weniger als  $4 \text{ cm}^2$  beträgt. Die erfindungsgemäßen Maßnahmen lassen sich darüber hinaus auch bei Herstellungsverfahren einsetzen, die auf einem an-  
10 deren Prinzip beruhen.

Die Beschichtungsmasse wird im allgemeinen unter Verwendung von Wasser, Alkohol oder anderer Lösungsmittel hergestellt. Sie enthält neben dem Wirkstoff Nicotin Bestandteile, welche  
15 die Matrix des Films bilden (Matrixbildner), sowie wahlweise einen oder mehrere Bestandteile aus der Gruppe der Füllstoffe, Farbstoffe, Sprengmittel (Dochtmittel), Emulgatoren, Süßstoffe, Weichmacher, Konservierungsmittel, Aromen, Geschmacks-Auffrischer, Geschmacksmaskierer und Komplexbild-  
20 ner. Die Bestandteile der Beschichtungsmasse werden in Wasser oder einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gelöst, suspendiert oder dispergiert. Die Auswahl geeigneter Lösemittel hängt von der Art der Formulierungsbestandteile ab; geeignete Lösemittel sind dem Fachmann be-  
25 kannt.

Diese Lösung, Suspension oder Dispersion wird durch Rakel-, Walzenauftrags-, Sprüh- oder Extrusionsverfahren auf eine inerte Unterlage beschichtet und getrocknet, wodurch eine  
30 Filmschicht gebildet wird. Alternativ ist es auch möglich, unter Verwendung geeigneter Formulierungsbestandteile eine Schmelze herzustellen, welche Nicotin in Salzform enthält, und diese Schmelze auf die beschriebene Weise auf eine Unterlage zu beschichten.

Bei der Herstellung der Beschichtungsmasse wird Nicotin, wie oben erwähnt, entweder in Form eines der genannten Salze hinzugefügt, oder Nicotin wird als Base eingesetzt und durch Zugabe einer oder mehrerer Säuren versalzt. Die verwendeten oder gebildeten Nicotinsalze sind nicht flüchtig, wodurch eine Verbesserung der Verfahrensführung bei erhöhter Ausbeute ermöglicht wird.

Der in der Wafer-Matrix in gelöster oder dispergierter Form vorliegende Wirkstoff liegt nach der Freisetzung im Mundraum als Lösung oder Dispersion vor und wird über die Schleimhaut direkt resorbiert. Bei der Applikation einer erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitung in der Mundhöhle dissoziiert das in der Zubereitung enthaltene Nicotinsalz, wodurch Nicotin als Base freigesetzt wird und über die Schleimhaut resorbiert werden kann.

Bei dem genannten Verfahrensschritt, bei welchem die freie Base Nicotin durch Zusatz mindestens einer Säure in das entsprechende Salz überführt wird, wird/werden als Säure(n) vorzugsweise eine oder mehrere Säure(n) verwendet, die aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die Citronensäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Adipinsäure und Phosphorsäure umfaßt. Die Verwendung von Fruchtsäuren, wie z. B. Weinsäure, Citronensäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, ist dabei besonders vorteilhaft, ebenso wie Salicylsäure. Am meisten bevorzugt ist Weinsäure (L(+)-Weinsäure, D(+)-Weinsäure, Meso-Weinsäure, sowie racemische Gemische davon).

Neben den genannten Säuren kommen auch andere organische Säuren (z. B. Monocarbonsäuren, Dicarbonsäuren, mehrwertige Carbonsäuren, aromatische Carbonsäuren wie Benzoesäure) oder anorganische Säuren in Betracht, sofern sie für die Herstellung von Arzneimitteln geeignet sind.

Die Menge der eingesetzten Säure(n) wird vorzugsweise so gewählt, daß eine vollständige Versalzung des Nicotins erreicht wird. Jedoch umfaßt die Erfindung auch solche Systeme, die nach Abschluß der Versalzungsreaktion noch Säure im Überschuß enthalten; diese wird zum Teil für die Vernetzung von polymeren Anteilen benötigt, um dadurch das Lösungsverhalten des Systems einzustellen.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform des Verfahrens ist vorgesehen, daß die filmförmige Zubereitung als zwei- oder mehrschichtiger Film hergestellt wird. Dies kann beispielsweise auf die Weise erfolgen, daß zunächst eine erste Filmschicht hergestellt wird (wie oben beschrieben) und auf diese getrocknete erste Filmschicht eine weitere Schicht aufgetragen wird. Alternativ können zwei einzelne Schichten in separaten Verfahrensschritten hergestellt und diese Schichten nachfolgend aufeinander laminiert werden.

Die Erfindung umfaßt einerseits filmförmige nicotinhaltige Zubereitungen, die mit den erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt sind, und darüber hinaus filmförmige Zubereitungen zur transmucosalen Verabreichung von Nicotin, die ein- oder mehrschichtig sind, wobei mindestens ein Schichte Nicotin in Salzform enthält. Das/die Nicotinsalz(e) ist/sind aus der folgenden Gruppe ausgewählt: fruchtsaure Salze, insbesondere Salze der Citronensäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure; Essigsäure, Milchsäure, Ascorbinsäure, Adipinsäure und Phosphorsäure. Vorzugsweise liegt die gesamte in der filmförmigen Zubereitung vorhandene Nicotinmenge in Salzform vor. Der Wirkstoff-Gehalt (Nicotin oder Nicotinsalz) beträgt 0,5 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 40 Gew.-%, besonders bevorzugt 5 bis 30 Gew.-%, jeweils bezogen auf eine filmförmige Zubereitung.

Ferner umfaßt die Erfindung auch solche Ausführungsformen, welche eine Wirkstoffkombination aus Nicotin (als Salz, wie oben beschrieben) und mindestens einem weiteren Arzneistoff enthalten.



Die Filmschicht, oder die einzelnen Filmschichten, weist/weisen eine feste Matrix auf. Als matrixbildende Bestandteile eignen sich insbesondere: Polyvinylalkohole (voll- oder teilhydrolysiert), Cellulosederivate wie z. B. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxypropylethylcellulose (HPEC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Ethylcellulose (EC), Propylcellulose, Carboxymethylcellulose (CMC) und NaCMC; Gemische von Cellulose-Ethern; Celluloseacetat; Polysaccharide, Stärke und Stärkederivate, besonders bevorzugt Tapioka-Stärke; Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenoxid-Polymere, Polyethylenglykole (PEG), Polyurethan, Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polymethacrylate, Poly(methylvinylether-maleinsäureanhydrid) (z. B. Gantrez®-Typen, wie Gantrez-AN, -S, -ES, -MS, insbesondere Gantrez® AN 119, Gantrez® AN 117 und Gantrez® MS 955; Fa. ISP); Alginate, Pectine, Pullulan, Gelatinen, und natürliche Gummen.

Die genannten Bestandteile können auch in Kombination bzw. als Mischungen verwendet werden. Falls die filmförmige Zubereitung zwei- oder mehrschichtig ist, können die einzelnen Schichten bevorzugt eine unterschiedliche Zusammensetzung bezüglich der matrixbildenden Bestandteile, aber auch bezüglich anderer Bestandteile, aufweisen.

Das oder die matrixbildende(n) Polymer(e) stellt/stellen einen wesentlichen Bestandteil der filmförmigen Zubereitung dar; der Polymer-Anteil beträgt mindestens 5 Gew.-% und höchstens 90 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 70 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte filmförmige Zubereitung.

Die Gesamtdicke einer filmförmigen Zubereitung ("wafer") kann 5 µm bis 5 mm betragen, bevorzugt 30 µm bis 2 mm und besonders bevorzugt 50 µm bis 1 mm. Der Wafer kann als dichtes Gebilde vorliegen, wobei die Dichte zwischen 0,3 g/cm<sup>3</sup>

und 1,7 g/cm<sup>3</sup>, bevorzugt zwischen 0,5 g/cm<sup>3</sup> und 1,5 g/cm<sup>3</sup>, besonders bevorzugt zwischen 0,7 g/cm<sup>3</sup> und 1,3 g/cm<sup>3</sup> liegen kann. Die Flächenform der einzelnen Wafer kann vorteilhaft rund, oval, drei- oder viereckig, vieleckig gestaltet sein oder eine beliebig gerundete Form aufweisen.

Ferner umfaßt die Erfindung auch solche Ausführungsformen, bei denen zumindest eine Seite des Wafers oder beide Seiten eine erhabene Struktur oder/und Vertiefungen aufweist, beispielsweise Noppen, Rippen oder Furchen.

Die filmförmigen Zubereitungen oder einzelne Schichten einer solchen Zubereitung können ferner Hilfs- oder Zusatzstoffe enthalten, um die chemischen oder physikalischen Eigenschaften zu beeinflussen, wie z. B. Flexibilität, mucoadhäsive Eigenschaften, Zerfallsfähigkeit, Quellfähigkeit, Diffusions-eigenschaften. Durch entsprechende Auswahl der Matrixbestandteile und Hilfs- oder Zusatzstoffe kann erreicht werden, daß die Wafer wahlweise transluzent oder opak (nicht transluzent) sind.

Als Hilfs- oder Zusatzstoffe kommen insbesondere Stoffe aus folgenden Gruppen in Betracht:

Füllstoffe wie z. B. SiO<sub>2</sub>; Farbstoffe wie Chinolingelb, TiO<sub>2</sub>, Brillantsäuregrün;

Sprengmittel bzw. Dochtmittel, die Wasser in die Matrix hineinziehen, wie z. B. Aerosil;

Emulgatoren wie Tween (polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester), Brij (polyethoxylierte Fettalkohole);

Süßstoffe wie Aspartam, Natriumcyclamat, Saccharin, Sucralose, Acesulfam K und deren Salze;

Weichmacher wie PEG (Polyethylenglykol), Glycerin, Mehrfachzucker, Sorbitol, Mannitol und andere Zuckeralkohole; Dexpanthenol;

Polyalkohole wie Propandiol, Butandiol, Glycerin, Mygliol;

Konservierungsmittel wie z. B. Sorbinsäure oder deren Salze,

Vitamine A und E; Aromen wie Pfefferminze, Minze, Zitrone, Fruchtmischungen.

Besonders bevorzugt ist der Zusatz von Stoffen, die als Geschmacks-Auffrischer wirken, insbesondere Monoterpene wie z. B. Menthol oder Campher, sowie der Zusatz von Stoffen, die als Geschmacksmaskierer wirken, wie z. B. Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat.

Der Anteil dieser Hilfsstoffe kann vorzugsweise 0,5 bis 30 Gew.-% betragen, insbesondere 1 bis 20 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist der Wirkstoff Nicotin oder dessen Salz als Komplex gebunden. Dadurch wird bewirkt, daß die filmförmige Zubereitung, oder mindestens eine Schicht dieser Zubereitung, eine verzögerte Wirkstoff-Freisetzung aufweist.

Zur Komplexbildung eignen sich insbesondere Kationenaustauscher wie Amberlite (z. B. Typen IRP 69, IR 120; Fa. Rohm und Haas). Diese sind für die Verwendung in pharmazeutischen Formulierungen zugelassen.

Von zusätzlichem Vorteil ist bei dieser Ausführungsform, daß eine verbesserte Geschmacksmaskierung erzielt wird, wodurch der unangenehme Geruch und Geschmack des Nicotins unterdrückt wird. Diese Maßnahme kann zusätzlich zu der Verwendung der genannten Geschmacks-Maskierer und Geschmacks-Auffrischer eingesetzt werden, wodurch eine weitestgehende Unterdrückung des unangenehmen Geschmacks und Geruchs des Nicotins erreicht werden kann.

Die erfindungsgemäßen filmförmigen nicotinhaltigen Zubereitungen können wahlweise

(i) als nicht mucoadhäsive, in wässrigen Medien schnell zerfallende Filme;

(ii) als mucoadhäsive Filme, die in wässrigen Medien nicht oder nur teilweise löslich sind;  
(iii) als mucoadhäsive Filme, die in wässrigen Medien löslich oder darin zerfallsfähig oder gelierbar oder quellfähig sind,  
5 ausgeführt sein.

Unter "wässrigen Medien" werden insbesondere Wasser, wässrige Lösungen sowie physiologische Flüssigkeiten bzw. Körperflüssigkeiten (z. B. Körpersekrete, Speichel, Mucus) verstanden.  
10

Als schnell "zerfallende Filme" werden solche verstanden, die innerhalb von 2 min, vorzugsweise 60 s, insbesondere  
15 10 s, vollständig oder im wesentlichen vollständig zerfallen. Bei den Wafern gemäß (iii) beträgt die Zerfallszeit vorzugsweise 10 s bis 12 h, besonders bevorzugt 1 min bis 1 h, am meisten bevorzugt 3 min bis 15 min.

20 Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeichnen sich gemäß einer bevorzugten Ausführungsform dadurch aus, daß sie den Wirkstoff Nicotin innerhalb von 20 min, vorzugsweise innerhalb von 10 min, besonders bevorzugt innerhalb von 5 min nach der Applikation freisetzen.

25 In jedem Fall können die Filme nach den Ausführungsformen (i), (ii) bzw. (iii) auch als zwei- oder mehrschichtige Filme ausgebildet sein.

30 Die mucoadhäsiven Eigenschaften sowie die Zerfalls-Eigenschaften werden im wesentlichen durch die Art des/der matrixbildenden Polymers/Polymere, sowie die relativen Anteile dieser Polymere in der Zubereitung bestimmt.

Als matrixbildende Polymere, welche Bestandteile einer erfindungsgemäßen mucoadhäsiven Formulierung sein können, kommen - ohne andere geeignete Rohstoffe auszuschließen - vorzugsweise folgende Polymere in Betracht: Polyvinylalkohol  
35

(z. B. Mowiol®); Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose (z. B. Walocel®), Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose; Stärke und Stärkederivate; Gelatine (verschiedene Typen); Polyvinylpyrrolidon; Gummi arabicum; Pullulan; Acrylate.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, daß die nicotinhaltigen Wafer in Form von dünnen, verfestigten Schäumen vorliegen. Diese Ausführungsform wird insbesondere bei den schnell zerfallenden filmförmigen Zubereitungen des Typs (i) bevorzugt. Aufgrund ihrer großen inneren Oberfläche und der relativ steifen Ausführung zeichnen sie sich einerseits durch ein hervorragendes "mouthfeel" aus, und andererseits ermöglichen sie eine besonders schnelle Wirkstofffreisetzung.

Die Dichte dieser trockenen Schäume liegt bevorzugt zwischen 0,01 g/cm<sup>3</sup> und 0,9 g/cm<sup>3</sup>, besonders bevorzugt zwischen 0,08 g/cm<sup>3</sup> und 0,4 g/cm<sup>3</sup>, und am meisten bevorzugt zwischen 0,1 g/cm<sup>3</sup> und 0,3 g/cm<sup>3</sup>. Das für die Berechnung der Dichte verwendete Volumen wird dabei durch das den Gesamtkörper des Wafers ausgefüllte bzw. umhüllte Volumen definiert.

Derartige schaumförmige Wafer können wie folgt erhalten werden: Es wird zunächst eine Lösung oder Dispersion hergestellt, welche die genannten Bestandteile, insbesondere Matrix-Polymer(e) und Nicotin oder Nicotinsalz, enthält. Diese Lösung oder Dispersion, welche auch eine konzentrierte Lösung oder viskose Masse sein kann, wird anschließend durch Eintragen von Gas oder Gasgemisch (z. B. Luft) aufgeschäumt, beispielsweise mittels eines Dispergierwerks geschehen, aber auch durch andere Methoden, z.B. mittels Ultraschall. Um die so erzeugten Schäume oder luftblasenhaltigen Massen zu stabilisieren, wird vor oder während der Schaumerzeugung ein schaumstabilisierendes Mittel zugesetzt. Hierfür geeignete Mittel, z.B. Tenside, sind dem Fachmann bekannt. Schließlich wird die luftblasenhaltige Masse oder der Schaum auf einer

geeigneten Unterlage als Film oder Schicht ausgestrichen und nachfolgend getrocknet. Durch Lösemittel-Entzug verfestigt sich der Schaum während der Trocknung zu einem Aerogel, wobei die gebildeten Hohlräume eine dauerhafte Struktur erhalten.

Gemäß weiteren bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung ist vorgesehen, daß die filmförmigen Zubereitungen als zwei- oder mehrschichtige Systeme ausgebildet sind. Ein solcher mehrschichtiger Aufbau wird insbesondere bei mucoadhäsiven filmförmigen Zubereitungen (i, ii) bevorzugt.

Diese Zubereitungen weisen stets eine mucoadhäsive Schicht auf, die vorzugsweise wasserlöslich oder zerfallsfähig ist. Auf die mucoadhäsive Schicht folgt in distaler Richtung mindestens eine weitere filmförmige Schicht.

Weiterhin wird bevorzugt, daß die mucoadhäsive Schicht den Wirkstoff enthält. Die distale(n) Schicht(en) kann/können ebenfalls als Wirkstoff-Reservoir ausgebildet sein, so daß die aus diesen Schichten gebildeten Systeme in der Lage sind, den Wirkstoff über einen Zeitraum von vorzugsweise bis zu 24 h bereitzustellen und freizusetzen, besonders bevorzugt bis zu 12 h und am meisten bevorzugt bis zu 6 h.

Um direkt nach erfolgter Applikation eine schnelle initiale Wirkstoff-Abgabe zu gewährleisten, kann von der Maßnahme Gebrauch gemacht werden, daß mindestens eine der distalen Schichten eines mehrschichtigen Systems als eine in wässrigen Medien lösliche oder zerfallsfähige Schicht ausgebildet ist.

Ferner ist gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform vorgesehen, daß mindestens eine der distalen Schichten einer mehrschichtigen filmförmigen Zubereitung als eine nicht in wässrigen Medien lösliche, nicht wirkstoffhaltige Sperrschicht ausgebildet ist, welche die Diffusion von Wirkstoff oder/und Wasser verlangsamt oder verhindert.

Zur Durchführung einer Nicotin-Substitution können die mucoadhäsiven filmförmigen Zubereitungen (Typ i, ii) auf die Mundschleimhaut, insbesondere auf das Zahnfleisch, den

Gaumen oder die Backe geklebt werden, wobei der Wirkstoff je nach Ausführungsform einseitig (d. h. über die mucoadhäsive Schicht) oder beidseitig (d. h. über die mucoadhäsive Schicht und zusätzlich über mindestens eine der distalen Schicht(en)) abgegeben wird.

Die mucoadhäsiven, löslichen, zerfallsfähigen oder gelierenden Wafer (Typ ii) werden ebenfalls auf Schleimhäute geklebt, woraufhin diese Wafer dann durch die Einwirkung der Umgebungsflüssigkeit (z. B. Speichel) allmählich zerfallen, aufgelöst werden oder ein Gel bilden, welches den darin enthaltenen Wirkstoff an das Gewebe abgibt.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen werden bevorzugt oral appliziert; darüber hinaus umfaßt die Erfindung auch Ausführungsformen, welche zur rektalen oder vaginalen Verwendung geeignet sind.

Die erfindungsgemäßen nicotinhaltigen filmförmigen Zubereitungen eignen sich in vorteilhafter Weise durch Durchführung einer vorübergehenden oder dauerhaften Nicotinsubstitution, insbesondere zur Raucherentwöhnung.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Formulierungsbeispiele näher erläutert:

#### Beispiel 1:

Nicht-adhäsive, zerfallende, schnell freisetzende filmförmige Zubereitung.

Metolose® 60SH50	30,0 - 50 Gew.-%
Aspartam	1 - 10,0 Gew.-%
Menthol	5,0 - 20 Gew.-%
Pfefferminz-Aroma	5,0 - 30 Gew.-%
Nicotin	5,0 - 20,0 Gew.-%
Weinsäure	5,0 - 40 Gew.-%
Lösemittel: Wasser/Ethanol	

Herstellung: Das Lösungsmittel wird vorgelegt und der Matrix  
s Lösemittel wird vorgelegt und der Matrixbildner (hier: Me-  
tolose® 60SH50) wird zugegeben; anschließend wird gerührt,  
bis dieser vollständig gelöst ist.

- 5 Danach werden die übrigen Bestandteile zugegeben, zuletzt  
die Aromen. Wiederum wird gerührt, bis eine homogene Masse  
entstanden ist.

Metolose® 60SH50: Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

10 Beispiel 2:

Teilweise adhäsive, zerfallende, gelierende, verzögert frei-  
setzende filmförmige Zubereitung.

Polyethylenoxid	30,0 - 50 Gew.-%
Aspartam	1 - 10,0 Gew.-%
Menthol	5,0 - 20 Gew.-%
Zitronen-Aroma	5,0 - 30 Gew.-%
Nicotintartrat	5,0 - 30,0 Gew.-%
Mannitol	5,0 - 20 Gew.-%
Lösemittel: Wasser/Ethanol	

15

Die Herstellung erfolgt entsprechend wie bei Beispiel 1.

Beispiel 3:

- 20 Mucoadhäsive, zerfallende, schnell freisetzende filmförmige  
Zubereitung.

Walocel® CRT 30	20 - 50 Gew.-%
Nicotintartrat	5,0 - 30,0 Gew.-%
Propandiol	5 - 20 Gew.-%
Menthol	5,0 - 20 Gew.-%
Dexpanthenol	5 - 20 Gew.-%
Aspartam	1 - 10,0 Gew.-%
Sorbitol	5 - 20 Gew.-%
Aroma	2 - 20 Gew.-%
Lösemittel: Wasser/Alkohol (1:1, v/v)	



Die Herstellung erfolgt entsprechend wie bei Beispiel 1.

Beispiel 4:

5

Nicht-adhäsive, zerfallende, schnell freisetzende filmförmige Zubereitung.

Mowiol 8-88	20 - 50 Gew.-%
Nicotintartrat	2,0 - 30,0 Gew.-%
Aspartam	1 - 10,0 Gew.-%
PEG 400	2 - 20 Gew.-%
PEG 4000	2,0 - 20 Gew.-%
SiO <sub>2</sub>	5 - 40 Gew.-%
TiO <sub>2</sub>	1 - 10,0 Gew.-%
Lösemittel: Wasser	

10 Herstellung: Das Lösemittel wird erwärmt und Mowiol 8-88 zugegeben und darin gelöst. Nach Abkühlen dieser Polyvinylalkohol-Lösung werden unter Rühren die übrigen Bestandteile zugegeben, zuletzt die Aromastoffe. Der Rührvorgang wird fortgesetzt, bis eine homogene Masse erhalten wird.

15

Beispiel 5:

Mucoadhäsive, nicht zerfallende, verzögert freisetzende filmförmige Zubereitung.

20

Eudragit® NE (Lösung, 40 %)	20 - 60 Gew.-%
Nicotintartrat	5 - 30 Gew.-%
Gantrez® AN 169	20 - 40 Gew.-%
Lösemittel: Ethanol	

Herstellung: Eudragit® NE (Röhm Pharma GmbH) wird in Ethanol gelöst und Gantrez® AN 169 wird portionsweise eingearbeitet.

25 Die Masse wird unter Erwärmen homogenisiert; anschließend wird der Wirkstoff zugegeben.

### Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer filmförmigen Zubereitung zur transmucosalen Verabreichung von Nicotin, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Schritt aufweist, bei welchem die freie Base Nicotin durch Zusatz mindestens einer Säure in das entsprechende Salz überführt wird, und/oder daß es einen Schritt aufweist, bei dem Nicotin in Salzform hinzugefügt wird, wobei das/die Nicotinsalz(e) aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist/sind: fruchtsaure Salze, insbesondere Salze der Citronensäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure; Salze der Essigsäure, Milchsäure, Ascorbinsäure, Adipinsäure und Phosphorsäure.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Säure(n) aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die Fruchtsäuren, wie Citronensäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, und ferner Essigsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Adipinsäure und Phosphorsäure umfaßt, wobei Weinsäure und Salicylsäure besonders bevorzugt sind.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es folgende Schritte umfaßt:
- Herstellung einer Beschichtungsmasse unter Verwendung von Wasser oder anderen Lösemitteln;
  - Zugabe von Nicotin und mindestens einer Säure, oder/und Zugabe von Nicotin in Form eines der genannten Salze;
  - Ausstreichen der Beschichtungsmasse zu einem feuchten Film;
  - Trocknen des Films.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Herstellung der Beschichtungsmasse mindestens ein Monoterpen hinzugefügt wird, vorzugsweise Menthol.

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Herstellung der Beschichtungsmasse mindestens ein Polyalkohol hinzugefügt wird, vorzugsweise aus der Propandiol, Butandiol, Glycerin und Mygliol umfassenden Gruppe.

6. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Herstellung der Beschichtungsmasse mindestens ein Monoterpen und mindestens ein Polyalkohol hinzugefügt wird.

7. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Herstellung der Beschichtungsmasse ein Kationenaustauscher und/oder ein Komplexbildner hinzugefügt wird.

8. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Herstellung der Beschichtungsmasse Dexpanthenol hinzugefügt wird.

9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Herstellung der Beschichtungsmasse mindestens ein oder mehrere Stoffe hinzugefügt werden, die aus den folgenden Stoffen oder Stoffgruppen ausgewählt sind: Aromastoffe, vorzugsweise Pfefferminze oder Minze; süßende Stoffe; Farbstoffe.

10. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der getrocknete Film anschließend in Flächenabschnitte zerteilt wird, deren Größe weniger als 10 cm<sup>2</sup>, vorzugsweise weniger als 8 cm<sup>2</sup>, besonders bevorzugt weniger als 4 cm<sup>2</sup> beträgt.

11. Filmförmige Zubereitung zur transmucosalen Verabreichung von Nicotin, hergestellt nach einem der vorangehenden Ansprüche.

12. Filmförmige Zubereitung zur transmucosalen Verabreichung von Nicotin, mit mindestens einer Schicht, welche Ni-

cotin in Salzform enthält, wobei das/die Nicotinsalz(e) aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist/sind: fruchtsaure Salze, insbesondere Salze der Citronensäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure; Essigsäure, Milchsäure, Ascorbinsäure, Adipinsäure und Phosphorsäure; wobei Nicotin-  
tartrat am meisten bevorzugt ist.

13. Filmförmige Zubereitung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine Schicht aufweist, welche Nicotin oder ein Salz des Nicotins enthält, wobei Nicotin oder dessen Salz in Form eines Komplexes vorliegen, vorzugsweise als Komplex mit einem Kationenaustauscher.

14. Filmförmige Zubereitung nach Anspruch 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere Stoffe enthält, die aus den folgenden Stoffen oder Stoffgruppen ausgewählt sind: Säure(n), vorzugsweise Fruchtsäuren wie Citronensäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure; Essigsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Adipinsäure und Phosphorsäure; Monoterpene, vorzugsweise Menthol; Polyalkohole, vorzugsweise Propandiol, Butandiol, Glycerin und Mygliol; Dexpanthenol; Aromastoffe, vorzugsweise Pfefferminze oder Minze; süßende Stoffe; Farbstoffe.

15. Filmförmige Zubereitung nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie wasserlöslich ist oder/und in wässrigen Medien schnell zerfällt, jedoch nicht mucoadhäsiv ist.

16. Filmförmige Zubereitung nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie mucoadhäsiv, jedoch in wässrigen Medien nicht oder nur teilweise löslich ist.

17. Filmförmige Zubereitung nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie mucoadhäsiv und  
- in wässrigen Medien löslich oder zerfallsfähig, oder  
- in wässrigen Medien gelierbar oder quellfähig ist.

18. Filmförmige Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie transluzent ist.

19. Filmförmige Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie nicht transluzent ist.

20. Filmförmige Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie innerhalb von 20 min, vorzugsweise innerhalb von 10 min, besonders bevorzugt innerhalb von 5 min nach der Applikation den Wirkstoff Nicotin freisetzt.

21. Filmförmige Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie zwei- oder mehrschichtig aufgebaut ist, wobei bevorzugt wird, daß mindestens eine der Schichten eine verzögerte Wirkstofffreisetzung aufweist.

22. Filmförmige Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ihre Fläche kleiner als 10 cm<sup>2</sup>, vorzugsweise kleiner als 8 cm<sup>2</sup>, besonders bevorzugt kleiner als 4 cm<sup>2</sup> ist.

23. Verwendung einer filmförmigen Zubereitung mit dem Wirkstoff Nicotin nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Raucherentwöhnung.

24. Verwendung einer filmförmigen Zubereitung mit dem Wirkstoff Nicotin nach einem der vorangehenden Ansprüche zur vorübergehenden oder dauerhaften Nicotinsubstitution.

25. Verwendung einer filmförmigen Zubereitung mit dem Wirkstoff Nicotin nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung oral verabreicht wird, bevorzugt zur buccalen Applikation.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/13536

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/70 A61K31/465

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/085119 A (LAVIPHARM LAB INC) 31 October 2002 (2002-10-31)  paragraphs '0014!', '0015!', '0038!', '0056! examples 1,4 claims  ---	1-6, 9-12, 14-25
X	WO 02/02085 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;KRUMME MARKUS (DE); LAUX WOLFGANG (DE);) 10 January 2002 (2002-01-10)  claim 1; example  ---	1-3,5, 9-12, 14-20, 22-25
X	US 2001/016593 A1 (WILHELMOSEN PAUL C) 23 August 2001 (2001-08-23)  examples 8,10,12-15 claims  ---	1,2, 10-12, 14-25
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 2004

Date of mailing of the international search report

26/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/13536

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/20862 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;ZERBE HORST GEORG (US); GUO JIAN HWA (U) 22 May 1998 (1998-05-22) example 5 ---	11, 23-25
X	WO 00/42992 A (LAVIPHARM LAB INC) 27 July 2000 (2000-07-27)  example 5 ---	1-6, 9-12, 14-25
A	PARK CR ET AL: "Development and evaluation of a biphasic buccal adhesive tablet for nicotine replacement therapy" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 237, no. 1-2, 26 April 2002 (2002-04-26), pages 215-226, XP002279251 ISSN: 0378-5173 abstract paragraphs '02.2!', '02.3!', '0004! -----	1-25

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**EP03/13536****Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claims 23-25 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the composition.**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/13536

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02085119	A	31-10-2002	CA 2449415 A1 EP 1389910 A1 WO 02085119 A1 US 2003068376 A1	31-10-2002 25-02-2004 31-10-2002 10-04-2003
WO 0202085	A	10-01-2002	DE 10032456 A1 AU 6755201 A BR 0112495 A CA 2414665 A1 CN 1449280 T WO 0202085 A2 EP 1296661 A2 HU 0301410 A2 JP 2004501958 T US 2004028732 A1 ZA 200300316 A	31-01-2002 14-01-2002 02-12-2003 06-01-2003 15-10-2003 10-01-2002 02-04-2003 29-09-2003 22-01-2004 12-02-2004 22-05-2003
US 2001016593	A1	23-08-2001	US 6248760 B1 US 2002002189 A1	19-06-2001 03-01-2002
WO 9820862	A	22-05-1998	DE 19646392 A1 AT 247954 T AU 739698 B2 AU 4868297 A CA 2265651 A1 CZ 9901647 A3 DE 29724755 U1 DE 59710670 D1 DK 936905 T3 WO 9820862 A1 EP 1362584 A1 EP 0936905 A1 HK 1035316 A1 HU 9904207 A2 ID 22526 A JP 2001504106 T KR 2000053184 A NO 991921 A NZ 335063 A PT 936905 T SI 936905 T1 SK 62299 A3 TR 9901633 T2 TW 533083 B US 2002127190 A1 US 2002150544 A1 US 6177096 B1 US 6284264 B1 US 5948430 A US 2001046511 A1 ZA 9710093 A	14-05-1998 15-09-2003 18-10-2001 03-06-1998 22-05-1998 11-08-1999 02-10-2003 02-10-2003 24-11-2003 22-05-1998 19-11-2003 25-08-1999 24-12-2003 28-04-2000 28-10-1999 27-03-2001 25-08-2000 22-04-1999 22-12-2000 30-01-2004 29-02-2004 13-03-2000 21-09-1999 21-05-2003 12-09-2002 17-10-2002 23-01-2001 04-09-2001 07-09-1999 29-11-2001 25-05-1998
WO 0042992	A	27-07-2000	US 6552024 B1 AU 2222600 A BR 9917089 A CA 2358524 A1 CN 1354656 T CZ 20012566 A3	22-04-2003 07-08-2000 16-10-2001 27-07-2000 19-06-2002 16-01-2002

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/13536

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0042992	A	EP 1143940 A2	17-10-2001
		HU 0203168 A2	28-01-2003
		JP 2002535269 T	22-10-2002
		NO 20013536 A	20-09-2001
		NZ 512984 A	31-10-2003
		PL 353354 A1	17-11-2003
		US 2003068378 A1	10-04-2003
		WO 0042992 A2	27-07-2000
		ZA 200105968 A	21-10-2002
<hr/>			



C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98/20862 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;ZERBE HORST GEORG (US); GUO JIAN HWA (U) 22. Mai 1998 (1998-05-22) Beispiel 5 -----	11,23-25
X	WO 00/42992 A (LAVIPHARM LAB INC) 27. Juli 2000 (2000-07-27)  Beispiel 5 -----	1-6, 9-12, 14-25
A	PARK CR ET AL: "Development and evaluation of a biphasic buccal adhesive tablet for nicotine replacement therapy" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, Bd. 237, Nr. 1-2, 26. April 2002 (2002-04-26), Seiten 215-226, XP002279251 ISSN: 0378-5173 Zusammenfassung Absätze '02.2!, '02.3!, '0004! -----	1-25

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/13536

### Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl die Ansprüche 23-25 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

### Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

#### Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13536

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 02085119	A	31-10-2002	CA	2449415 A1	31-10-2002
			EP	1389910 A1	25-02-2004
			WO	02085119 A1	31-10-2002
			US	2003068376 A1	10-04-2003
WO 0202085	A	10-01-2002	DE	10032456 A1	31-01-2002
			AU	6755201 A	14-01-2002
			BR	0112495 A	02-12-2003
			CA	2414665 A1	06-01-2003
			CN	1449280 T	15-10-2003
			WO	0202085 A2	10-01-2002
			EP	1296661 A2	02-04-2003
			HU	0301410 A2	29-09-2003
			JP	2004501958 T	22-01-2004
			US	2004028732 A1	12-02-2004
			ZA	200300316 A	22-05-2003
US 2001016593	A1	23-08-2001	US	6248760 B1	19-06-2001
			US	2002002189 A1	03-01-2002
WO 9820862	A	22-05-1998	DE	19646392 A1	14-05-1998
			AT	247954 T	15-09-2003
			AU	739698 B2	18-10-2001
			AU	4868297 A	03-06-1998
			CA	2265651 A1	22-05-1998
			CZ	9901647 A3	11-08-1999
			DE	29724755 U1	02-10-2003
			DE	59710670 D1	02-10-2003
			DK	936905 T3	24-11-2003
			WO	9820862 A1	22-05-1998
			EP	1362584 A1	19-11-2003
			EP	0936905 A1	25-08-1999
			HK	1035316 A1	24-12-2003
			HU	9904207 A2	28-04-2000
			ID	22526 A	28-10-1999
			JP	2001504106 T	27-03-2001
			KR	2000053184 A	25-08-2000
			NO	991921 A	22-04-1999
			NZ	335063 A	22-12-2000
			PT	936905 T	30-01-2004
			SI	936905 T1	29-02-2004
			SK	62299 A3	13-03-2000
			TR	9901633 T2	21-09-1999
			TW	533083 B	21-05-2003
			US	2002127190 A1	12-09-2002
			US	2002150544 A1	17-10-2002
			US	6177096 B1	23-01-2001
			US	6284264 B1	04-09-2001
			US	5948430 A	07-09-1999
			US	2001046511 A1	29-11-2001
			ZA	9710093 A	25-05-1998
WO 0042992	A	27-07-2000	US	6552024 B1	22-04-2003
			AU	2222600 A	07-08-2000
			BR	9917089 A	16-10-2001
			CA	2358524 A1	27-07-2000
			CN	1354656 T	19-06-2002
			CZ	20012566 A3	16-01-2002

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13536

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0042992 A		EP 1143940 A2	17-10-2001
		HU 0203168 A2	28-01-2003
		JP 2002535269 T	22-10-2002
		NO 20013536 A	20-09-2001
		NZ 512984 A	31-10-2003
		PL 353354 A1	17-11-2003
		US 2003068378 A1	10-04-2003
		WO 0042992 A2	27-07-2000
		ZA 200105968 A	21-10-2002
<hr/>			